

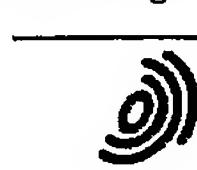
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 25974 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/013879	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12Q1/70, G01N33/53		
Anmelder GREINER BIO-ONE GMBH et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 18 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 10.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.03.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stolz, B Tel. +49 89 2399-8416	



Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-58, 61-73 in der ursprünglich eingereichten Fassung
59, 60 eingegangen am 30.09.2005 mit Schreiben vom 20.09.2005

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-57 eingegangen am 30.09.2005 mit Schreiben vom 20.09.2005

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 29-45,53-57 soweit sie sich auf Seq IDs 8-18,20-31,42,43,45-47,49-81,83-116 beziehen

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 29-45, 53-57 bezüglich dieser Sequenzen wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
- | | |
|--------------------------|---|
| die schriftliche Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/013879

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☐ alle Teile.
 - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: 29-45, 53-57 soweit sie sich auf Seq IDs 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117-135 beziehen .

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 29-45,53-57 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 29-45,53-57 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 29-45,53-57 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☒ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☒ in schriftlicher Form
 - ☒ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☒ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
 - ☐ bei der Behörde als Änderung eingegangen am
2. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

1. Die vorliegende Anmeldung betrifft Primer und Sonden zum Nachweis von HPV Genotypen.
2. Box IV - Nicht-Einheitlichkeit (R. 13 PCT)

Aus dem zitierten Stand der Technik sind verschiedene Primer und Primerkombinationen zur Detektion von Papillomaviren bekannt. Die vorliegende Anmeldung beschreibt verschiedene Primer, wobei für die Primer mit den Seq IDs 1-6 die Konsensussequenz gemäß Anspruch 1 als verbindendes strukturelles Merkmal im Sinne der Regel 13.2 PCT angesehen werden kann. Seq ID 7 kann als zugehörig betrachtet werden, da zur Durchführung der diagnostischen Methode ein Paar von Primern nötig ist.

Die Sequenzen mit den Seq IDs 19, 32, 41, 44, 48, 84 und 117 bis 135 haben mit den vorgenannten Sequenzen keinerlei strukturelle Gemeinsamkeit. Dass die E1 Region konserviert und deshalb geeignet für die HPV Diagnostik ist, war bekannt. Erfindungen, die sich auf diese Seq IDs beziehen stellen daher im Sinne der Regel 13 PCT unabhängige Erfindungen dar. Da für diese weiteren 25 Erfindungen keine Recherchegebühren bezahlt worden sind, erfolgt dazu auch keine Stellungnahme. Der Anmelder hat eine weitere Erfindung im Anspruchssatz identifiziert, Arrays mit Sonden aus der E1 Region, und dafür eine zusätzliche Gebühr bezahlt (ursprüngliche Ansprüche 40 bis 56). Mit dem Antrag auf Internationale vorläufige Prüfung hat der Anmelder einen neuen Satz Ansprüche sowie ein Schreiben eingereicht, in dem er beantragt, die internationale vorläufige Prüfung für den Gegenstand der neuen Ansprüche 29-45 sowie 53 bis 57 (arrays) durchzuführen.

3. Box 3 - Keine Stellungnahme

Da eine Recherche nur für arrays gemäß den ursprünglichen Ansprüchen, d.h. enthaltend mindestens eine der Sequenzen 19, 32, 41, 44, 48, 82, oder 117 bis 135, durchgeführt worden ist, bezieht sich die folgende Stellungnahme auch nur auf solche arrays.

4. Box 5 - Neuheit (Art. 33(2) PCT), Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Arrays mit mindestens einer der Sequenzen 19, 32, 41, 44, 48, 82, oder 117 bis 135, oder mit einer solchen Sequenz mit maximal 3 Substitutionen sind im Stand der Technik nicht bekannt.

Obwohl die Ansprüche 1 bis 23 nicht Gegenstand des vorläufigen Berichts sind, wird festgestellt, dass die beschriebenen Primer gegenüber dem Stand der Technik (DE10009143) neu sind und Vorteile besitzen (vgl. Beispiele 1 bis 3). Die mit den genannten Primern erhaltenen Amplifikationsprodukte können an die Sequenzen 19, 32, 41, 44, 48, 82, oder 117 bis 135 hybridisieren. Das zu lösende technische Problem besteht in der Bereitstellung von Sonden zur Diagnose von HPV Infektionen. Da der mit den obengenannten Primern zu amplifizierende Bereich gegenüber dem Stand der Technik Vorteile bietet kann eine erfinderische Tätigkeit für arrays mit den genannten Sonden zuerkannt werden.

mer-Paars zur Amplifikation eines Nucleinsäure-Bereiches eines genitalen humanen Papilloma-Virus, wobei in bevorzugter Ausführungsform der zu amplifizierende Nucleinsäure-Bereich ein Bereich des HPV-Gens E1 ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung eines Oligonucleotids mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eines Oligonucleotids, dessen Nucleotidsequenz gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, eines Oligonucleotides, das eine Nucleotidsequenz aufweist, die zu einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen oder einer mutierten Sequenz davon komplementär ist, eines Nucleinsäuremoleküles, das eine der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eine mutierte Sequenz davon oder eine komplementäre Sequenz davon umfasst, oder eines ~~erfindungsgemäßen~~ Primer-Paares* zur Diagnose und/oder Früherkennung von Krankheiten, die von genitalen humanen Papillomaviren verursacht werden.]

* nach einem
der Ansprüche
9 oder 10

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung eines Oligonucleotids mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eines Oligonucleotids, dessen Nucleotidsequenz gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, mutiert ist, eines Oligonucleotides, das eine Nucleotidsequenz aufweist, die zu einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41,

44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, oder einer mutierten Sequenz davon komplementär ist, eines Nucleinsäuremoleküles, das eine der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere eine der in SEQ ID Nr. 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eine mutierte Sequenz davon oder eine komplementäre Sequenz davon umfasst, oder eines erfindungsgemäßen Primer-Paares zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose von Krankheiten, die von genitalen humanen Papillomaviren verursacht werden.

Δ nach einem der Ansprüche 9 oder 10

Bei dem herzustellenden Mittel kann es sich beispielsweise um einen erfindungsgemäßen Kit oder einen erfindungsgemäßen Nucleotid-Array handeln.

Die vorliegende Erfindung wird durch das folgende Sequenzprotokoll, die folgenden Figuren und die folgenden Beispiele näher erläutert.

Das Sequenzprotokoll ist Teil dieser Beschreibung und enthält die Sequenzen SEQ ID Nr. 1 bis 135.

SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 6 zeigen die Sequenzen von Oligonucleotiden, die als Forward-Primer zur Amplifikation von Bereichen des HPV-Gens E1 geeignet sind. Die als Forward-Primer verwendeten Oligonucleotide mit den in SEQ ID Nr. 2 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen werden im Folgenden auch als Loma 1, Loma 2, Loma 3, Loma 4 beziehungsweise Loma 5 bezeichnet.

SEQ ID Nr. 7 zeigt die Sequenz eines Oligonucleotids, das als Reverse-Primer zur Amplifikation von Bereichen des HPV-Gens E1 geeignet ist. Das als Reverse-Primer verwendete Oligonucleotid mit der

PCT/EP2004/013879

25974 SC-ne

Greiner Bio-One GmbH

28. September 2005

Patentansprüche

- 5 1. Oligonucleotid, das als Primer, insbesondere Forward-Primer zur Amplifikation eines Nucleinsäure-Bereiches eines genitalen humanen Papillomavirus (HPV) eingesetzt werden kann und das die Sequenz 5'-CAR GCI AAA WWW KTD AAR GAY TGT G-3' oder 5'-CAR GCN AAA WWW KTD AAR GAY TGT G-3' (SEQ ID Nr. 1)
- 10 aufweist, wobei R = A oder G ist, W = T oder A ist, K = T oder G ist, I = Inosin ist, N = A, T, G oder C ist, D = A, T oder G ist und Y = C oder T ist.
2. Oligonucleotid nach Anspruch 1, wobei das Oligonucleotid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
- 15 a) einem Oligonucleotid mit der Nucleotidsequenz 5'-CAR GCI AAA TAT KTR AAA GAT TGT G-3' oder 5'-CAR GCN AAA TAT KTR AAA GAT TGT G-3' (SEQ ID Nr. 2),
- b) einem Oligonucleotid mit der Nucleotidsequenz 5'-CAR GCA AAA TAT GTW AAG GAT TGT G-3' (SEQ ID Nr. 3),
- 20 c) einem Oligonucleotid mit der Nucleotidsequenz 5'-CAR GCW AAA ATT GTA AAR GAT TGT G-3' (SEQ ID Nr. 4),
- d) einem Oligonucleotid mit der Nucleotidsequenz 5'-CAA GCA AAA ATA GTA AAR GAC TGT G-3' (SEQ ID Nr. 5), und.

Gleiss & Große

- e) einem Oligonucleotid mit der Nucleotidsequenz 5'-CAR GCA
AAA TAT GTA AAA GAC TGT G-3' (SEQ ID Nr. 6),

wobei R = A oder G ist, W = T oder A ist, K = T oder G ist, I = Inosin
ist und N = A, T, G oder C ist.

- 5 3. Oligonucleotid, das als Primer, insbesondere Reverse-Primer zur
Amplifikation eines Nucleinsäure-Bereiches eines genitalen huma-
nen Papillomavirus eingesetzt werden kann, mit der Nucleotidse-
quenz 5'-ARY GGY TSY ARC CAA AAR TGR CT-3' (SEQ ID Nr. 7),
wobei R = A oder G ist, Y = C oder T ist und S = C oder G ist.
- 10 4. Oligonucleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 3, das eine Nuc-
leotidsequenz aufweist, die gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis
7 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, erhältlich durch:
- a) Deletion von 1 bis 10 Nucleotiden in einer der in SEQ
ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen,
- 15 b) Addition von 1 bis 10 Nucleotiden in einer der in SEQ
ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen, und/oder
- c) Substitution von 1 bis 3 Nucleotiden in einer der in
SEQ ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen.
- 20 5. Oligonucleotid nach Anspruch 4, wobei die Deletion oder Addition
der Nucleotide am 5'-Ende und/oder 3'-Ende einer der in SEQ ID Nr.
1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen vorliegt.
6. Oligonucleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei es sich
um ein DNA-Molekül, RNA-Molekül, PNA-Molekül, LNA-Molekül oder
eine Mischform davon handelt.

7. Oligonucleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei dessen Nucleotidsequenz zu einer Sequenz aus dem E1-Genbereich von mindestens einem genitalen HPV-Genotyp komplementär ist.

5 8. Oligonucleotid, das eine Nucleotidsequenz aufweist, die über die gesamte Länge zu der Nucleotidsequenz eines Oligonucleotids nach einem der Ansprüche 1 bis 7 komplementär ist.

9. Primer-Paar zur Amplifikation eines Nucleinsäure-Bereiches eines genitalen humanen Papillomavirus (HPV), umfassend einen Forward-Primer und einen Reverse-Primer, wobei der Forward-Primer
10 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) einem Oligonucleotid nach Anspruch 1 oder 2 mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen,

15 b) einem Oligonucleotid nach Anspruch 4 oder 5, das eine gegenüber dem Oligonucleotid nach a) mutierte Nucleotidsequenz aufweist, und

c) einem Gemisch der Oligonucleotide nach a) und/oder b),

und der Reverse-Primer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

20 d) einem Oligonucleotid nach Anspruch 3 mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz,

e) einem Oligonucleotid nach Anspruch 4 oder 5, das eine gegenüber dem Oligonucleotid nach d) mutierte Nucleotidsequenz aufweist, und

Gleiss & Große

f) einem Gemisch der Oligonucleotide nach d) und e).

10. Primer-Paar nach Anspruch 9, wobei der Forward-Primer ein äquimolares Gemisch der Oligonucleotide mit den in SEQ ID Nr. 2 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen ist und der Reverse-Primer das
5 Oligonucleotid mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz.

11. Verfahren zur Amplifikation eines Bereiches einer in einer biologischen Probe vorhandenen Nucleinsäure eines genitalen humanen Papillomavirus, umfassend die Durchführung eines Nucleinsäure-
10 Amplifikationsverfahrens unter Verwendung eines einen Forward-Primer und einen Reverse-Primer umfassenden Primer-Paares, wobei der Forward-Primer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

15 a) einem Oligonucleotid nach Anspruch 1 oder 2 mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen,

b) einem Oligonucleotid nach Anspruch 4 oder 5, das eine gegenüber dem Oligonucleotid nach a) mutierte Nucleotidsequenz aufweist, und

c) einem Gemisch der Oligonucleotide nach a) und/oder b),

20 und der Reverse-Primer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

d) einem Oligonucleotid nach Anspruch 3 mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz,

- e) einem Oligonucleotid nach Anspruch 4 oder 5, das eine gegenüber dem Oligonucleotid nach d) mutierte Nucleotidsequenz aufweist, und
 - f) einem Gemisch der Oligonucleotide nach d) und e).
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Oligonucleotid ein DNA-Molekül, RNA-Molekül, PNA-Molekül, LNA-Molekül oder eine Mischform davon ist.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, wobei die biologische Probe ein Abstrich der Cervix uteri, eine frische Gewebeprobe, eine fixierte Gewebeprobe oder ein Schnittpräparat einer Gewebeprobe ist.
- 10 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die zu amplifizierende Nucleinsäure aus der biologischen Probe aufgereinigt und/oder isoliert wird.
- 15 15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die zu amplifizierende Nucleinsäure eine DNA ist.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, wobei das Nucleinsäureamplifikations-Verfahren ein PCR (polymerase chain reaction)-Verfahren ist.
- 20 17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der Forward-Primer und der Reverse-Primer in der Nucleinsäure-Amplifikationsreaktion jeweils in einer Konzentration von 0,5-1 pMol/ μ l eingesetzt werden.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei als Forward-Primer ein äquimolares Gemisch der Oligonucleotide mit den in SEQ ID Nr. 2 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen eingesetzt wird, wobei jedes

Oligonucleotid in einer Konzentration von 0,1-0,2 pMol/ μ l vorliegt, und als Reverse-Primer das Oligonucleotid mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz in einer Konzentration von 0,5-1 pMol/ μ l.

5 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die Nucleinsäureamplifikation unter folgenden Temperatur-Bedingungen durchgeführt wird:

- a) Erhitzen auf 95°C, wobei die Temperatur pro sec um 1°C erhöht wird,
- 10 b) Halten der Temperatur bei 95°C für 10 min,
- c) Durchführung von 40 Zyklen, jeweils umfassend 30 sec bei 95°C, 30 sec bei 55°C und 1 min bei 72°C,
- d) Halten der Temperatur bei 72°C für 5 min und
- e) Abkühlen auf 4°C.

15 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, wobei das Nucleinsäureamplifikations-Verfahren ein LCR (ligase chain reaction)-Verfahren, ein NASBA-Verfahren oder ein isothermisches Verfahren ist.

20 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 20, wobei ein Bereich des HPV-Gens E1 amplifiziert wird.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 21, wobei der amplifizierte Nucleinsäurebereich aufgereinigt und/oder isoliert wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 22, wobei das Amplifikationsprodukt während oder nach der Amplifikationsreaktion mit einer Markierung versehen wird.

24. Verfahren zum Nachweis und/oder zur Bestimmung eines genitalen HPV-Genotyps, umfassend die Untersuchung einer in einer biologischen Probe vorhandenen Nucleinsäure eines genitalen humanen Papillomavirus, insbesondere die Untersuchung des HPV-Gens E1 oder eines Teils davon, durch Hybridisierung mit mindestens einer Sonde, wobei die Sonde ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- a) HPV-Genotyp-spezifischen Oligonucleotiden mit den in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen,
- b) Oligonucleotiden, die eine gegenüber einem der Oligonucleotide nach a) mutierte Nucleotidsequenz aufweisen, nämlich eine Deletion oder Addition von 1 bis 10 Nucleotiden oder eine Substitution von 1 bis 3 Nucleotiden in einer der in a) dargestellten Nucleotidsequenzen,
- c) Oligonucleotiden, die eine Nucleotidsequenz aufweisen, die über die gesamte Länge zu der Nucleotidsequenz eines Oligonucleotids nach a) oder b) komplementär ist,
- d) Nucleinsäuremolekülen umfassend mindestens einen Bereich, der eine der in a) bis c) dargestellten Nucleotidsequenzen und einen oder mehrere zusätzliche Bereiche mit einer Gesamtlänge von mindestens einem Nucleotid aufweist, und

- e) Gemischen der Oligonucleotide nach a) bis c) und/oder der Nucleinsäuremoleküle nach d),

und den Nachweis der Hybridisierung und wobei vor Hybridisierung mit der Sonde die in der biologischen Probe vorhandene HPV-Nucleinsäure amplifiziert wird und die Amplifikation der Nucleinsäure mittels eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 11 bis 23 erfolgt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das als Sonde verwendete Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül ein DNA-Molekül, RNA-Molekül, PNA-Molekül, LNA-Molekül oder eine Mischform davon ist.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 oder 25, wobei die biologische Probe ein Abstrich der Cervix uteri, eine frische Gewebeprobe, eine fixierte Gewebeprobe oder ein Schnittpräparat einer Gewebeprobe ist.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 26, wobei das Verfahren zur Diagnose und/oder zur Früherkennung von Erkrankungen, Erkrankungsvorstufen, Erkrankungsrisiken und/oder krankhaften Veränderungen, die von genitalen humanen Papillomaviren verursacht werden, eingesetzt wird.

28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei die Erkrankung eine Krebserkrankung ist.

29. Nucleotid-Array zum Nachweis und/oder zur Bestimmung des Genotyps eines in einer biologischen Probe enthaltenen humanen Papillomavirus, umfassend einen festen Träger mit einer Oberfläche und mindestens ein an die Träger-Oberfläche gebundenes erstes

Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül, das als Sonde zur Untersuchung des HPV-Gens E1 oder eines Teils davon, zum Nachweis und zur Bestimmung eines genitalen humanen HPV-Genotyps geeignet ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- 5 a) HPV-Genotyp-spezifischen Oligonucleotiden mit den in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen,
- b) Oligonucleotiden, die eine gegenüber einem der Oligonucleotide nach a) mutierte Nucleotidsequenz aufweisen, nämlich eine Deletion oder Addition von 1 bis 10 Nucleotiden oder eine Substitution von 1 bis 3 Nucleotiden in einer der in a) dargestellten Nucleotidsequenzen,
- 10 c) Oligonucleotiden, die eine Nucleotidsequenz aufweisen, die über die gesamte Länge zu der Nucleotidsequenz eines Oligonucleotids nach a) oder b) komplementär ist,
- 15 d) Nucleinsäuremolekülen umfassend mindestens einen Bereich, der eine der in a) bis c) dargestellten Nucleotidsequenzen und einen oder mehrere zusätzliche Bereiche mit einer Gesamtlänge von mindestens einem Nucleotid aufweist, und
- e) Gemischen der Oligonucleotide nach a) bis c) und/oder der Nucleinsäuremoleküle nach d).
- 20

30. Nucleotid-Array nach Anspruch 29, wobei der Träger plättchenförmig, beispielsweise in Form eines Objektträgers oder plättchenförmig mit Vertiefungen, beispielsweise als Chamberslide oder als Mikrotiterplatte mit Abmessungen gemäß Empfehlung der SBS (Society of Biomolecular Screening), ausgebildet ist.

25

31. Nucleotid-Array nach Anspruch 29 oder 30, wobei die ersten Oligonucleotide oder Nucleinsäuremoleküle auf der Oberfläche des Trägers in einem definierten Analysebereich angeordnet sind.
32. Nucleotid-Array nach einem der Ansprüche 29 bis 31, wobei die
5 Oberfläche des Trägers einen Kontrollbereich aufweist.
33. Nucleotid-Array nach Anspruch 32, wobei der Kontrollbereich eine Kontrolle zur Orientierung des Trägers, eine Amplifikations-Kontrolle, eine Hybridisierungs-Kontrolle, eine Proben-Kontrolle und/oder eine Print-Kontrolle umfasst.
- 10 34. Nucleotid-Array nach Anspruch 33, wobei die Kontrolle zur Orientierung des Trägers mindestens ein zweites Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül umfasst.
35. Nucleotid-Array nach Anspruch 34, wobei das zweite Oligonucleotid ein fluoreszierendes Oligonucleotid ist und die Kontrolle zur Träger-Orientierung mindestens drei Spots des fluoreszierenden Oligonucleotids umfasst.
15
36. Nucleotid-Array nach Anspruch 35, wobei die Amplifikations-Kontrolle mindestens ein drittes Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül umfasst.
- 20 37. Nucleotid-Array nach Anspruch 36, wobei das dritte Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül als Sonde zum Nachweis eines Amplifikationsproduktes geeignet ist, das mittels eines Amplifikationsverfahrens unter Verwendung einer Kontroll-Nucleinsäure als Matrize und eines Primer-Paares nach Anspruch 9 oder 10 erhältlich ist.

38. Nucleotid-Array nach Anspruch 37, wobei die Kontroll-Nucleinsäure eine Länge und einen GC-Gehalt aufweist, der der Länge und dem GC-Gehalts des Amplifikationsproduktes entspricht, das mittels eines Amplifikationsverfahrens unter Verwendung des Nucleinsäure-Bereiches eines genitalen humanen Papillomavirus als Matrize und eines Primer-Paares nach Anspruch 9 oder 10 erhältlich ist.
39. Nucleotid-Array nach Anspruch 33, wobei die Hybridisierungskontrolle mindestens ein viertes Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül umfasst.
40. Nucleotid-Array nach Anspruch 39, wobei die Hybridisierungskontrolle mindestens zwei bis 10 Spots des vierten Oligonucleotids oder Nucleinsäuremoleküls umfasst und die Spots unterschiedliche definierte Mengen des vierten Oligonucleotids oder Nucleinsäuremoleküls aufweisen.
41. Nucleotid-Array nach Anspruch 40, wobei die Hybridisierungskontrolle Spots mit einer Verdünnungsreihe des vierten Oligonucleotids oder Nucleinsäuremoleküls umfasst.
42. Nucleotid-Array nach Anspruch 33, wobei die Proben-Kontrolle mindestens ein fünftes Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül umfasst.
43. Nucleotid-Array nach Anspruch 42, wobei das fünfte Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül als Sonde zum Nachweis des humanen ADAT1-Gens geeignet ist.

44. Nucleotid-Array nach Anspruch 33, wobei die Print-Kontrolle mindestens ein sechstes Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül umfasst.
45. Nucleotid-Array nach einem der Ansprüche 29 bis 44, wobei die Oligonucleotide und Nucleinsäuremoleküle als DNA-Moleküle, RNA-Moleküle, PNA-Moleküle, LNA-Moleküle oder Mischformen davon ausgebildet sind.
46. Kit zum Nachweis und/oder zur Bestimmung genitaler HPV-Genotypen, umfassend mindestens einen ersten Behälter mit mindestens einem Primer zur Amplifikation von Bereichen des HPV-Gens E1, ausgewählt aus Oligonucleotiden nach einem der Ansprüche 1 bis 3, Oligonucleotiden nach Anspruch 4 oder 5 mit einer Nucleotidsequenz, die gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, und/oder Primer-Paaren nach Anspruch 9 oder 10, und mindestens einen zweiten Behälter mit mindestens einer Sonde zum Nachweis eines amplifizierten Bereiches des HPV-Gens E1, ausgewählt aus Oligonucleotiden mit einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, mit einer mutierten Sequenz davon, Oligonucleotiden mit einer komplementären Sequenz davon und Nucleinsäuremolekülen, umfassend mindestens einen Bereich, der eine der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eine mutierte Nucleotidsequenz davon, erhältlich durch Deletion und/oder Addition von 1 bis 10 Nucleotiden und/oder Substitution von 1 bis 3 Nucleotiden einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, oder eine komplementäre Nucleotidsequenz davon und einen oder mehrere zusätzliche Bereiche mit einer Gesamtlänge von mindestens 1 Nucleotid aufweist.

47. Kit nach Anspruch 46, umfassend mindestens 24 zweite Behälter mit mindestens 24 verschiedenen Sonden zum Nachweis und/oder zur Bestimmung der HPV6-, HPV11-, HPV16-, HPV18-, HPV31-, HPV33-, HPV35h-, HPV39-, HPV40-, HPV42-, HPV43-, HPV44-, HPV45-, HPV51-, HPV52-, HPV53-, HPV56-, HPV58-, HPV59-, HPV66-, HPV68-, HPV70-, HPV73- und HPV82-Genotypen, wobei jeder Behälter mindestens eine Sonde enthält und wobei alle in einem Behälter enthaltenen Sonden nur einen spezifischen genitalen HPV-Genotyp nachweisen können.
48. Kit zum Nachweis und/oder zur Bestimmung genitaler HPV-Genotypen, umfassend mindestens einen ersten Behälter mit mindestens einem Primer zur Amplifikation von Bereichen des HPV-Gens E1, ausgewählt aus Oligonucleotiden nach einem der Ansprüche 1 bis 3, Oligonucleotiden nach Anspruch 4 oder 5 mit einer Nucleotidsequenz, die gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, und/oder Primer-Paaren nach Anspruch 9 oder 10, und einen Nucleotid-Array nach einem der Ansprüche 29 bis 45.
49. Kit nach einem der Ansprüche 46 bis 48, umfassend zwei erste Behälter, wobei ein Behälter äquimolare Mengen der Oligonucleotide mit den in SEQ ID Nr. 2 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen oder mutierten Sequenzen davon enthält und ein Behälter ein Oligonucleotid mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz oder einer mutierten Nucleotidsequenz davon enthält.
50. Kit nach einem der Ansprüche 46 bis 48, umfassend sechs erste Behälter, wobei fünf Behälter jeweils eines der Oligonucleotide mit den in SEQ ID Nr. 2 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen oder

mutierten Sequenzen davon enthalten und ein Behälter ein Oligonucleotid mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz oder einer mutierten Nucleotidsequenz davon enthält.

51. Kit nach einem der Ansprüche 46 bis 50, umfassend zusätzlich
5 einen Behälter mit einer Kontroll-Nucleinsäure, die unter Verwendung eines Oligonucleotids nach Anspruch 1 oder 2 mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 6 dargestellten Nucleotidsequenzen als Forward-Primer und eines Oligonucleotids nach Anspruch 3 mit der in SEQ ID Nr. 7 dargestellten Nucleotidsequenz als Reverse-Primer amplifiziert
10 werden kann.

52. Verwendung eines Oligonucleotids nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Oligonucleotids nach Anspruch 4 oder 5, dessen Nucleotidsequenz gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, oder eines Primer-Paares nach Anspruch 9 oder 10 zur Amplifikation eines Nucleinsäure-Bereiches
15 eines genitalen humanen Papillomavirus.

53. Verwendung eines Oligonucleotids mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eines Oligonucleotids, dessen Nucleotidsequenz gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen mutiert ist, eines Oligonucleotides, das eine Nucleotidsequenz aufweist, die zu einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen oder einer mutierten Sequenz davon komplementär ist, eines Nucleotidmoleküles, das eine der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen,
20 eine mutierte Sequenz davon oder eine komplementäre Sequenz davon umfasst, oder eines Primer-Paares nach einem der Ansprüche
25

che 9 oder 10 zur Diagnose und/oder Früherkennung von Krankheiten, die von genitalen humanen Papillomaviren verursacht werden.

54. Verwendung eines Oligonucleotids mit einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eines Oligonucleotids, dessen Nucleotidsequenz gegenüber einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, mutiert ist, eines Oligonucleotides, das eine Nucleotidsequenz aufweist, die zu einer der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere einer der in SEQ ID Nr. 1 bis 7, 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, oder einer mutierten Sequenz davon komplementär ist, eines Nucleinsäuremoleküles, das eine der in SEQ ID Nr. 8 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, insbesondere eine der in SEQ ID Nr. 19, 32, 41, 44, 48, 82 und 117 bis 135 dargestellten Nucleotidsequenzen, eine mutierte Sequenz davon oder eine komplementäre Sequenz davon umfasst, oder eines erfindungsgemäßen Primer-Paares nach einem der Ansprüche 9 oder 10 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose von Krankheiten, die von genitalen humanen Papillomaviren verursacht werden.

55. Verwendung nach Anspruch 54, wobei das Mittel ein Nucleotid-Array nach einem der Ansprüche 29 bis 45 ist.

56. Verwendung nach Anspruch 54, wobei das diagnostische Mittel ein Kit nach einem der Ansprüche 46 bis 51 ist.

Gleiss & Große

57. Verwendung nach einem der Ansprüche 52 bis 56, wobei das Oligonucleotid oder Nucleinsäuremolekül ein DNA-Molekül, RNA-Molekül, PNA-Molekül, LNA-Molekül oder eine Mischform davon ist.